

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



TRABAJO FIN DE GRADO

**REVISION DEL ESTADO ACTUAL DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA
DIABETES: NUEVAS TERAPIAS**

Autor: Sanz del Olmo, Jorge

Tutora: Dra. Francisca Gómez Oliver

Convocatoria: Junio 2017

RESUMEN

La Diabetes mellitus es un trastorno multifactorial, heterogéneo y muy prevalente en la sociedad actual. Para su tratamiento se han utilizado antidiabéticos orales durante muchos años, pero su eficacia a lo largo plazo disminuye, haciendo necesario nuevos planteamientos para mantener los síntomas en remisión, al tratarse de un trastorno crónico que necesita una terapia de por vida. Actualmente, las compañías farmacéuticas se esfuerzan en buscar nuevos fármacos que superen los principales inconvenientes de los antidiabéticos clásicos, pero su seguridad a largo plazo y efectos adversos se desconocen en muchos casos. Pese a todo, muchos fármacos están en fase de ensayo para su futura aplicación en humanos, y muchos de ellos ya se encuentran comercializados en Europa y España, como son los fármacos con actividad incretina y los inhibidores del receptor renal SGLT2. Si bien el tratamiento farmacológico es esencial para sobrellevar la enfermedad, buenos hábitos alimenticios y ejercicio físico diario son igual de importantes para evitar complicaciones.

Palabras clave: diabetes, antidiabéticos orales, seguridad, fármacos con actividad incretina, inhibidores del transportador renal SGLT2, ejercicio físico

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a multifactorial and heterogeneous disease with high prevalence in today's society. For its treatment, oral antidiabetics have been used for many years, but their effectiveness decreases over time therefore, being necessary to search for new approaches to continue treating the symptoms inasmuch it is a chronic disease requiring lifelong therapy. At present, novel several lines of research are seeking to develop new drugs that will overcome the major defects of classical antidiabetic drugs. Pharmaceutical companies are striving to market new therapeutic alternatives, but their long-term safety and adverse effects are often unknown. Nevertheless, many drugs are surpassing the preclinical tests for their potential future application in humans, and many of them already are commercialized in Europe and Spain. Among them, it is worth to note the drugs with incretin activity and the SGLT2 renal receptor inhibitors. Nonetheless, and although pharmacological treatments are maintaining the disease under control, healthy eating habits and daily physical exercise are equally important to avoid complications.

Key words: diabetes, oral antidiabetics, new research, safety, drugs with incretin activity, SGLT2 inhibitors, physical exercise.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, según define la OMS¹. Los cuadros patológicos en los que se fundamenta el diagnóstico de la diabetes mellitus se dividen en cuatro categorías: tipo 1, tipo 2, otras variantes y gestacional. Por un lado, encontramos la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), de tipo inmunitario o idiopático, cuyo signo característico es la destrucción selectiva de las células β pancreáticas y la consiguiente deficiencia intensa o absoluta de insulina. Por otro lado, hallamos la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que será la que ocupe esta revisión bibliográfica, y que se determina por la marcada resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, en combinación con deficiencia relativa de la secreción de tal hormona. Es importante mencionar a la diabetes gestacional, que se define como cualquier anomalía en las concentraciones plasmáticas de glucosa que se detecta por primera vez en el embarazo².

Se trata de una enfermedad de enorme prevalencia en el mundo. El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en el pasado 2014, lo que implica un aumento de prevalencia mundial en adultos mayores de 18 años del 4,7% al 8,5%, aumentando con mayor rapidez en los países de ingresos medianos y bajos. Como resultado, se estima que en 2012 la diabetes fue consecuencia directa de 1,5 millones de muertes, y que otros 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia, la mitad de ellas teniendo lugar antes de los 70 años de edad. No en vano, según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortabilidad en 2030. La dieta saludable (sin azúcar ni grasas saturadas), la actividad física regular (al menos 30 minutos de manera moderada la mayoría de los días de la semana), el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo tabáquico previenen la DM2 o retrasan su aparición. Se puede tratar la diabetes y evitar o retrasar sus consecuencias con dieta, actividad física, medicación y exámenes periódicos para detectar y tratar sus complicaciones¹.

La insulina, protagonista principal de este síndrome, es una proteína pequeña que contiene 51 aminoácidos dispuestos en dos cadenas (A y B) unidos por enlaces disulfuro. La proinsulina, una proteína larga de una sola cadena, madura en el aparato de Golgi y se almacena en gránulos, sitio donde se hidroliza en insulina y en un segmento conector residual llamado péptido C. Desde el interior de las células β del

páncreas, la insulina se libera al exterior por exocitosis a un ritmo basal pequeño, y con una mayor velocidad después de que actúen diversos estímulos, en particular la glucosa, pero también manosa, aminoácidos como leucina y arginina, hormonas como el polipéptido similar al glucagón 1 (GLP-1), el propio glucagón y la colecistoquinina, concentraciones elevadas de ácidos grasos y la actividad simpática adrenérgica².

En la célula β en reposo con cifras normales (bajas) de ATP, el potasio (K^+) difunde a favor de gradiente de concentración a través de los canales de K^+ regulados por ATP (K_{VATP}) y así conserva el potencial de membrana negativo, totalmente polarizado. Pero tras la ingesta, la concentración plasmática de glucosa se incrementa, y su entrada en la célula β a través del transportador GLUT-2 también. El metabolismo glucídico incrementa la concentración intracelular de ATP, con el consiguiente bloqueo de los K_{VATP} , despolarizándose la célula. Este hecho provoca la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje (Ca_v), produciéndose la entrada del ión y la exocitosis de insulina al plasma (**Figura 1**). Una vez en sangre, la insulina se difunde por los tejidos en donde es fijada por receptores especializados con gran especificidad y afinidad, del orden de picomolar. Las respuestas biológicas estimuladas por los complejos de insulina-receptor se han identificado en tejidos efectores primarios reguladores del metabolismo de energía, como hígado, músculo y tejido adiposo².

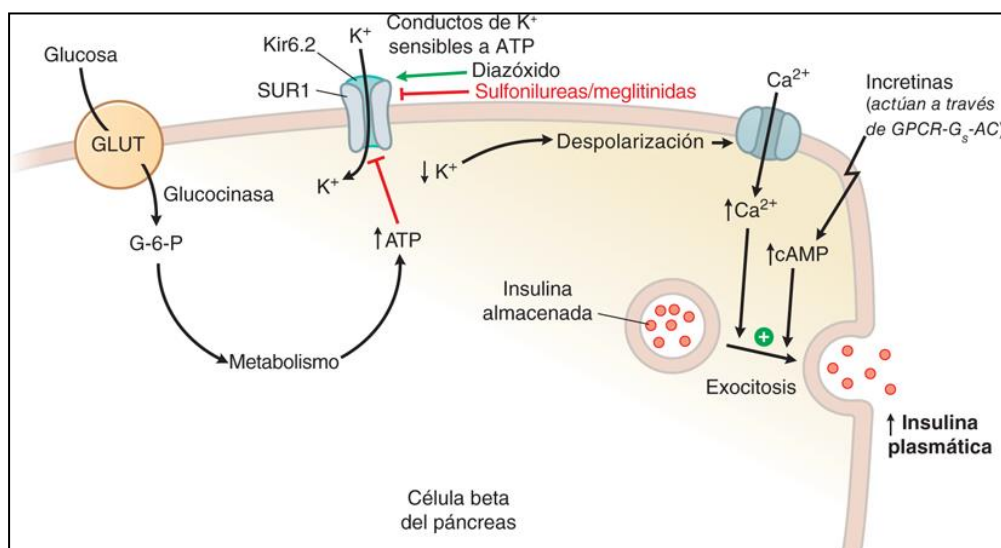


Figura 1: Exocitosis de insulina en la célula β pancreática³.

La disfunción de este sistema resulta en la incapacidad de regular la glucemia, derivando en diabetes, que debe ser diagnosticada lo antes posible para instaurar en el paciente un tratamiento farmacológico y un estilo de vida que eviten las complicaciones típicas de esta enfermedad. La prueba de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es un

examen de sangre para diagnosticar la presencia de DM2 y prediabetes. Mide el promedio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses, y se puede utilizar sola o en combinación con otras pruebas para el diagnóstico. El valor normal es $< 6\%$ ².

Tras el diagnóstico, se instaura la terapia farmacológica acorde. La DM2 lleva tratándose con antidiabéticos orales (ADOs) desde hace muchos años. Pero los tratamientos tradicionales con ADOs, que tienen un efecto dependiente de insulina, si bien demuestran ser eficaces a corto plazo, empiezan a dejar ver ciertas deficiencias en cuanto a su eficacia y seguridad tras años de tratamiento. Respecto al primer punto, es decir, a la eficacia antidiabética, es difícil que los medicamentos tradicionales presenten un control glucémico estable a largo plazo⁴. En relación a la seguridad, la hipoglucemia y el aumento de peso son los principales contras que tienen estos medicamentos clásicos. La hipoglucemia añadida al deterioro vascular que sufren muchos diabéticos puede motivar la aparición de episodios isquémicos en diferentes territorios vasculares y un aumento de la mortalidad. El incremento de peso inducido por algunos de estos fármacos puede promover la obesidad, así como la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la evolución de la diabetes. Por último, es importante reseñar la posible pérdida de función pancreática debida al uso prolongado de algunos de estos medicamentos⁵.

En la búsqueda de mejores ADOs, las investigaciones se centran en los mecanismos fisiológicos y bioquímicos que rodean a la glucosa y por ende a la insulina en todos sus niveles en el cuerpo humano. Pero antes de exponer cuáles son esos nuevos fármacos, nos centraremos en las ya mencionadas limitaciones que rodean a los ADOs clásicos dependientes de insulina, y que han motivado la búsqueda de nuevas terapias contra la DM2. Para ello, clasificaremos los antidiabéticos orales tradicionales en función de su mecanismo de acción (**Tabla 1**).

INSULINOSENSIBILIZADORES	BIGUANIDAS: Metformina
	GLITAZONAS: Pioglitazona
INSULINOSECRETAGOGOS	SULFONILUREAS: acetoxamida, clorpropamida, tolbutamida, glibenclamida...
	METIGLINIDAS: Repaglinida, nateglinida

Tabla 1: Fármacos dependientes de insulina utilizados en la DM2⁵.

Un primer grupo de antidiabéticos orales dependientes de insulina lo encabezan las biguanidas, como la metformina, y las glitazonas, como la pioglitazona. Son los llamados **insulinosensibilizadores**, que aumentan la sensibilidad a la insulina y facilitan

su acción periférica, disminuyendo la resistencia a la insulina y la producción hepática de glucosa. Las biguanidas llevan a cabo su acción fundamentalmente en el hígado, mientras que las glitazonas son de acción periférica⁵.

La tan ampliamente utilizada metformina basa su mecanismo de acción en la interacción con el receptor insulínico, y más concretamente, la proteincinasa dependiente del 5-adenosina-monofosfato (PKA). Este fármaco, combinado o en monoterapia, reduce ampliamente la glucemia basal del diabético a corto plazo, pero su principal limitación es la durabilidad. En el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), una gran investigación prospectiva aleatorizada para investigar los efectos del control glucémico intensivo y del control de la presión arterial en pacientes con DM2 sometidos a distintos tratamientos², el fracaso secundario al tratamiento con metformina en monoterapia fue del 56 al 64% a los 3 y 6 años, respectivamente. Pero no solo la pérdida de eficacia afecta a la metformina. Muchas son sus reacciones adversas, y ello limita su seguridad. Entre sus efectos secundarios encontramos molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, sabor metálico, diarrea...), acidosis láctica, malabsorción de vitamina B₁₂ y contraindicación en pacientes con insuficiencia renal (IR) con Cl_{Cr} < 50 mL/min. A pesar de ello no deja de ser un fármaco muy seguro, asociado a una menor tasa de complicaciones microvasculares, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular y total. Asimismo, su tasa de hipoglucemias es muy baja (según el estudio UKPDS, la incidencia de episodios hipoglucémicos a los 6 años en pacientes tratados con metformina fue de 0,3 episodios al año)⁴.

En cuanto a la glitazonas, son fármacos cuyo efecto hipoglucemiante se basa en la activación selectiva de los receptores gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ). Los receptores PPAR γ se expresan en el tejido adiposo, pero también en células inmunitarias, en la mucosa intestinal de colon y ciego, y en la placenta. Los PPAR γ modulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, así como la diferenciación de los adipocitos. La activación de los receptores PPAR γ en las células β pancreáticas restaura la capacidad de “sensor de glucosa” de estas células, incrementando la expresión de los transportadores GLUT-2 y la glucocinasa. En cuanto a la reducción de la hiperglucemia, las glitazonas presentan una eficacia que se asemeja a la de la metformina, incluso algo superior. Pero, como la metformina, su principal inconveniente es la durabilidad, siendo mayor que la de ésta, pero sin evitar el fracaso secundario, que alcanza el 40% a los 4

años del comienzo del tratamiento. En cuanto a su seguridad, destacan reacciones adversas cardiovasculares (aumento del riesgo de infarto de miocardio), ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga, asociado fundamentalmente a la pioglitazona, edema, insuficiencia cardíaca, aumento de peso o fracturas óseas⁴.

Como segundo grupo de antidiabéticos orales dependientes de insulina encontramos los **insulinosecretagogos**. Son fármacos que estimulan la secreción de insulina por las células β pancreáticas y se dividen en dos grandes grupos: las sulfonilureas (acetoxamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glibenclamida, gliburida, gliclazida, glimepirida, glipzida, gliquidona, glisentida) y las metiglinidas (repaglinida, nateglinida)⁵.

Las sulfonilureas son fármacos que incrementan la liberación de la insulina preformada sin estimular su biosíntesis en las células β . Para ello, se unen a su receptor de membrana específico SUR-1, con el resultante cierre de los canales de K^+ dependientes de ATP, aumentando la concentración intracelular de potasio. Por consiguiente, la membrana se despolariza, lo que activa a su vez a los canales de Ca^{2+} , sensibles al voltaje, que se abrirán, favoreciendo la entrada de Ca^{2+} a favor de gradiente al interior celular. Muchas proteínas de las células β son sensibles al Ca^{2+} , por lo que en presencia del mismo se activan y se inicia una cascada de transducción cuya última consecuencia es la exocitosis de insulina, como podemos ver en la **Figura 2**.

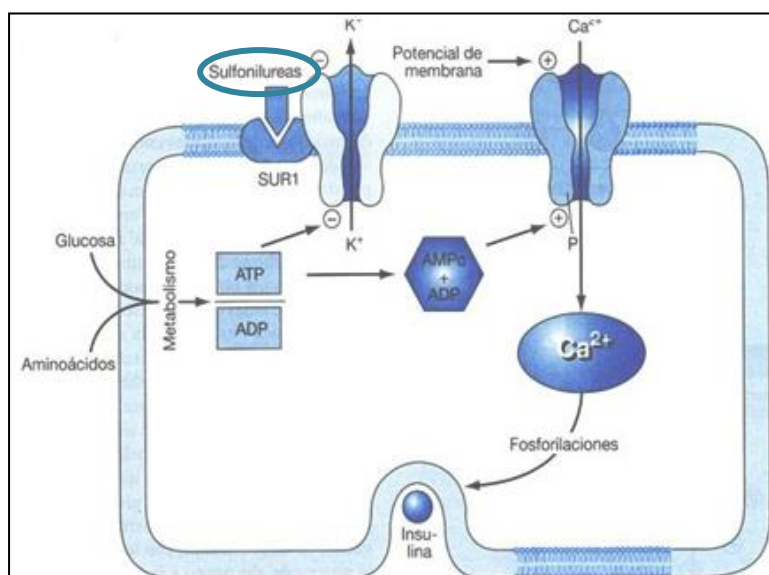


Figura 2:
Mecanismo de acción de las sulfonilureas sobre el receptor SUR-1 de la célula β pancreática⁶.

Su eficacia disminuyendo la glucemia basal es buena, y en terapia combinada con metformina o pioglitazona aumenta, produciendo descensos de HbA_{1c} del 1,7 y 1,3% respectivamente. Pero su baja durabilidad limita su uso en monoterapia solo a los

primeros años, precisando de un segundo fármaco a los 6 y 5 años en el 44 y 34% de los pacientes en los estudios UKPDS y ADOPT, al ejercer su efecto farmacológico a través de células β . Así pues, presentan tasas de fracaso secundario muy altas y precoces. Su seguridad se ve limitada en gran medida por el riesgo de hipoglucemias que genera su uso, sobre todo en pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal, aunque también por su aumento de peso, asociado al hiperinsulinismo que generan y al aumento de la ingesta secundario a las hipoglucemias. En menor medida producen alteraciones cardiovasculares y se restringe su uso en pacientes con IR⁴.

Con respecto a las metiglinidas, es importante decir que cuentan con un efecto similar al ocasionado por las sulfonilureas, pero de acción más rápida y de corta duración. De hecho, también se unen al receptor SUR-1 de la membrana de las células β pancreáticas, pero por un sitio distinto. Su durabilidad no se ha demostrado en ensayos clínicos, pero se piensa que es semejante al de las sulfonilureas, por lo que sus limitaciones en cuanto a la eficacia a largo plazo son parejas. No dejan de ser parecidos los efectos adversos que limitan su seguridad⁴.

Como vemos, no son pocas las limitaciones que rodean a los fármacos ADOs cuyo efecto depende de la producción de insulina endógena o de la acción periférica de ésta. El defecto de secreción de insulina por la célula β progresa a medida que transcurren los años de enfermedad. Esto obliga a adoptar una actitud activa asociando distintos fármacos en dosis progresivamente crecientes para conseguir los objetivos de buen control del paciente con DM2. Las principales guías de práctica clínica coinciden en que el fármaco de primera elección es la metformina. El siguiente escalón terapéutico sigue siendo objeto de debate. A la hora de elegir deberemos tener en cuenta la edad, las expectativas de vida, la existencia de enfermedad cardiovascular, la vulnerabilidad a la hipoglucemia, la función hepática y/o renal y la ganancia de peso⁴.

2. OBJETIVOS

- Estudiar las limitaciones de los ADOs clásicos con efecto dependiente de insulina, y que han motivado la búsqueda de nuevos fármacos antidiabéticos.
- Inquirir en las nuevas terapias empleadas en el tratamiento de la DM2, a través de un estudio detallado en el que se comparan las ventajas respecto a los ADOs clásicos y también sus inconvenientes.

3. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los avances científicos en el tratamiento de la DM2 mediante el desarrollo de nuevos fármacos ADOs independientes de insulina.

- Se ha empleado como fuente principal la web de la PubMed Central® (PMC), archivo bibliográfico de revistas biomédicas y ciencias perteneciente a la “U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM)”. Como criterio de selección se ha dado prioridad a aquellas publicaciones más actualizadas, concretamente las situadas entre los años 2013 y 2017.
- Otras fuentes de información utilizadas han sido, por ejemplo, la web Google Scholar (herramienta de Google especializada en literatura científico-académica), CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y la bibliografía disponible en la Biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Muchos ADOs clásicos presentan efectos secundarios y falta de eficacia a largo plazo por su efecto dependiente de insulina. Por ello, la investigación para obtener nuevos medicamentos hipoglucemiantes se ha centrado en mecanismos de acción que no dependan de la insulina. Así, han surgido nuevas dianas farmacológicas que están implicadas muy activamente en la homeostasis de la glucosa.

Una de ellas es el riñón. A parte de la gluconeogénesis, filtra la glucosa sanguínea que llega al glomérulo, y luego se encarga de reabsorberla para que la pérdida de glucosa a través de la orina sea nula. A este nivel se están centrando las investigaciones de nuevos ADOs. Si se consigue modificar la reabsorción de glucosa, la concentración de glucosa en sangre también se verá modificada⁷. Pero la vertiente actual de investigación no sólo se centra a nivel renal. Nuevas líneas están estudiando ADOs que basan su acción en la modulación de enzimas relacionadas con el metabolismo de la glucosa, como la glucocinasa, la fructosa-1,6-bifosfatasa... En definitiva, se buscan nuevas herramientas farmacoterapéuticas cuya eficacia antidiabética sea independiente de la insulina, con mecanismos de acción novedosos a nivel bioquímico y fisiológico⁸.

4.1. Fármacos con actividad incretina

Los fármacos con actividad incretina no se consideran un grupo farmacológico nuevo como tal en el tratamiento de la DM2, ya que fueron lanzados al mercado hace años, aunque su mecanismo de acción sigue siendo hoy en día de los más novedosos y cuenta con sustanciales ventajas respecto a los ADOs clásicos. Las incretinas son hormonas que se liberan desde el intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimento y que estimulan la secreción pancreática de insulina, modulando también la captación y utilización periférica de la glucosa circulante. Aunque son fármacos con acción dependiente de insulina, se han colado ampliamente en el panorama farmacológico antidiabético de los últimos años, y muestran gran eficacia, aunque como el resto de ADOs dependientes de insulina, presentan limitaciones⁸.

El concepto del sistema hormonal con acción incretina, como ya se ha dicho, es antiguo; las primeras descripciones del sistema incretina relacionadas con la diabetes datan de los años de la década de 1970. Se refiere a las hormonas gastrointestinales “gastric inhibitory polypeptide” (GIP, “polipéptido inhibidor gástrico”), cuyo máximo representante por sus acciones glucorreguladoras es el “glucagón-like peptide-1” o GLP-1. El GLP-1, una vez liberado desde el intestino tras la ingesta, se une a su receptor específico GLP-1R y produce su actividad biológica en diferentes tejidos (entre ellos los islotes pancreáticos), con una acción corta y limitada por su rápida degradación (en menos de 2 minutos) por las dipeptidil peptidasas tipo 4 (DPP4). Sobre estos mecanismos fisiológicos se puede actuar y obtener un beneficio terapéutico, ya sea estimulando el GLP-1R con los llamados **análogos de GLP-1** o inhibiendo la degradación del GLP-1 endógeno a la forma inactiva con los **inhibidores de las DPP4** (iDPP4)⁵.

Pero antes de abordar estos fármacos más detenidamente, hablaremos de las acciones fisiológicas del GLP-1, que se recogen en la **Figura 3**. Se realizan en numerosos territorios corporales, como consecuencia de la abundante distribución de los receptores GLP-1R en el organismo:

1. En los islotes pancreáticos aumenta la síntesis y secreción de insulina de forma dependiente de glucosa. En estudios en animales se ha observado que aumenta la proliferación de las células β pancreáticas y disminuye su apoptosis, incrementando o preservando la masa celular β . Disminuye la secreción de glucagón por acción sobre las células α . Estos mecanismos se asocian a su vez

- con un aumento de la sensibilidad periférica a la insulina, con un incremento en la captación y almacenamiento de glucosa en el músculo y en el tejido graso.
2. En el hígado disminuye la producción de glucosa.
 3. En el sistema nervioso central (SNC) presenta actividad neuroprotectora y disminuye el apetito, lo que se acompaña de una reducción moderada del peso corporal.
 4. Retrasa el vaciamiento gástrico.
 5. Tiene acciones protectoras en el sistema cardiovascular, acciones directas con aumento del efecto inotrópico y de la captación de glucosa por los cardiomiocitos, mejorando el preconditionamiento isquémico⁵.

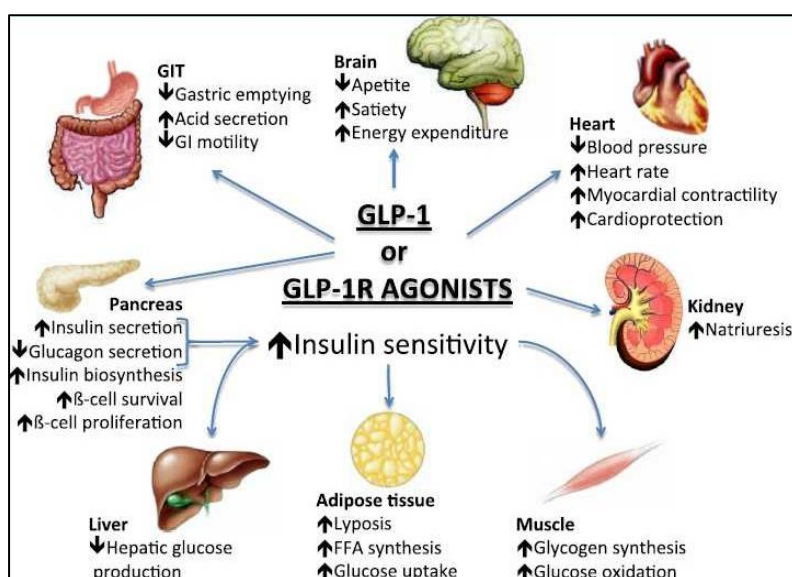


Figura 3.
Funciones
fisiológicas del
GLP-1 y de los
fármacos
incretín-
miméticos⁹.

Los nuevos fármacos ya comercializados y basados en el efecto incretina tienen un interesante papel en muchos casos, ya que corrigen los defectos fisiopatológicos de la DM2, tienen una potencia hipoglucemiante similar a la de los tratamientos ya establecidos de segunda línea y tienen efectos beneficiosos modestos en términos de pérdida o no ganancia de peso y no asociación con hipoglucemia. Por tanto, aunque se trata de fármacos dependientes de insulina, se encuentran en un escalón más alto que los ya descritos anteriormente (insulinosensibilizadores e insulinoscretagogos). No obstante, siguen siendo necesarios ensayos a largo plazo para determinar los posibles beneficios que los diferencian de estos tratamientos clásicos y, fundamentalmente, la protección cardiovascular⁵.

En este aspecto, los **análogos de GLP-1** cumplen las expectativas. La liraglutida concretamente presenta un efecto protector cardiovascular, con aumento de la función y de la utilización metabólica de glucosa por parte de las células cardíacas. En estudios

experimentales mostró reducción del tamaño de infarto de miocardio y un aumento del número de cardiomiocitos. En el sistema vascular produce vasodilatación y una importante reducción de la presión arterial sistólica (entre 2 y 6 mmHg) y diastólica (entre 2 y 3 mmHg), reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, y un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁵. Todas estas funciones protectoras cardiovasculares se recogen en la **Figura 4**. Es un medicamento de administración única diaria por vía subcutánea, al igual que la lixisenatida. Son los 2 análogos de GLP-1 disponibles actualmente. También existe disponible para el uso clínico un incretín-mimético que se administra 2 veces al día o semanalmente en forma de microesferas de liberación prolongada. Es la exenatida⁸.

Los análogos de GLP-1 cuentan con una gran ventaja. A diferencia de su ligando endógeno, no son degradados por la DPP4, a pesar de presentar un grado de homología muy elevado ($\approx 50\%$) con la secuencia del péptido nativo. Tienen potentes efectos en cuanto al control glucémico, con descensos de HbA_{1c} del 1 al 2%, a la vez que inducen pérdida de peso importante, al actuar sobre receptores GLP-1R hipotalámicos (disminución del apetito) y por su efecto de enlentecimiento del tránsito digestivo. Como consecuencia de este último efecto, cuentan con un desagradable efecto secundario, y es que generan náuseas y otros síntomas digestivos indeseables, que de forma transitoria suelen aparecer con frecuencia al inicio del tratamiento⁸.

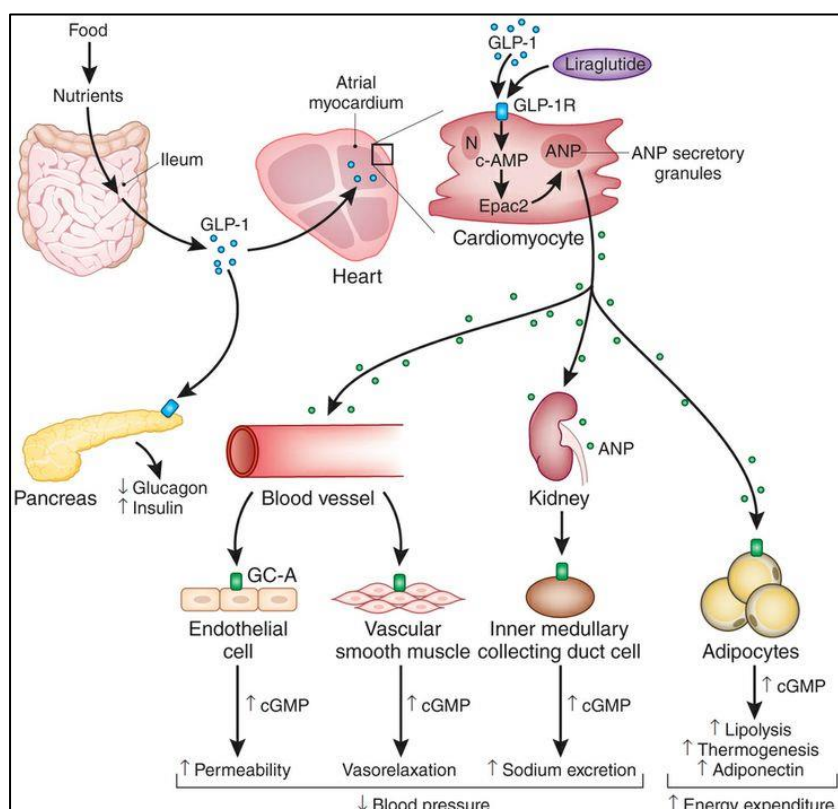


Figura 4: Acción cardioprotectora de la liraglutida y GLP-1, al estimular la síntesis y liberación del péptido natriurético auricular (ANP) en el cardiomiocito, cuya consecuencia es la disminución de la presión arterial¹⁰.

El segundo gran grupo de fármacos que inciden en la actividad incretina son los **inhibidores de las DPP 4**. Son fármacos que se administran por vía oral, y aumentan la disponibilidad y acción del GLP-1 endógeno. De forma dependiente de glucosa incrementan la secreción de insulina e inhiben la de glucagón. No tienen efecto en el vaciamiento gástrico y no hay ni disminución de la ingesta ni pérdida significativa de peso. Las principales diferencias con los análogos de GLP-1 se muestran en la **Tabla 2**. Los iDPP4 reducen los valores de HbA_{1c} en cuantía similar a la metformina, sulfonilureas y la pioglitazona, con una reducción media de 0,6 a 1,2% en comparación con placebo⁵. Existen hasta 4 iDPP4 comercializados actualmente (sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina, linagliptina), con diferencias entre ellos en cuanto a dosis, selectividad, metabolismo, eficacia y efectos adversos, como se recoge en la **Tabla 3**. Se pueden definir como un grupo de fármacos bien tolerados, que no producen hipoglucemias ni aumento de peso, con efecto hipoglucemiante similar al de los ADOs clásicos⁵. Sin embargo, su seguridad cardiovascular a largo plazo sigue siendo motivo de debate. Actualmente, todas las gliptinas tienen en marcha ensayos prospectivos con el objeto de valorar esta seguridad a largo plazo⁴.

Mecanismo	GLP-1	iDPP4
Producción de insulina dependiente de glucosa	↑	↑
Primera fase de la secreción de insulina	↑	↑
Glucagón	↓	↓
Consumo de glucosa	↑	↑
Vaciado gástrico	↓	No
Ingesta	↓	No
Peso	↓	No
Reducción HbA _{1c}	↓ ↓	↓

Tabla 2: Principales diferencias de los fármacos con acción incretina⁵.

	Sitagliptina	Vidagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Metabolismo	No importante. 79% dosis se elimina sin modificar	69% metab. por hidrolización. No P450.	Metabolismo vía CYP450	No importante. 80% dosis se excreta sin modificar
Eliminación	87% renal	85% renal	75% renal	80% biliar 5% renal
Reducción HbA_{1c}	Similar			
Dosis	100 mg/día	50 mg/12 h	5 mg/día	5 mg/día
Dosis en IR	25-50 mg/día	50 mg/día	2,5 mg/día	5 mg/día

Tabla 3: Características de los inhibidores de las dipeptidil peptidasas tipo 4⁵.

4.2 Fármacos inhibidores selectivos y reversibles del cotransportador 2 de glucosa-sodio (SGLT2): gliflozinas

La introducción de una nueva familia de ADOs en el tratamiento de la DM2 supone, sin lugar a dudas, un reto y un compromiso de primer orden de cara a la eficacia y seguridad de dichos fármacos a corto, medio y largo plazo. La pertinencia de la realización de estudios acerca de la influencia de dichos fármacos sobre la seguridad cardiovascular de los pacientes es norma de obligado cumplimiento tanto para la Food and Drug Administration (FDA) como para la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹¹.

Las gliflozinas son una nueva generación de antidiabéticos que está surgiendo con gran éxito, y basan su mecanismo de acción en los procesos homeostáticos de la glucosa a nivel renal. Son los **inhibidores selectivos y reversibles del cotransportador 2 de glucosa-sodio (SGLT2)** a nivel del túbulo contorneado proximal de la nefrona. Fisiológicamente, se trata de un transporte activo producido por la bomba Na^+/K^+ -ATPasa en la membrana del polo urinario de las células del túbulo, siendo responsable de la reabsorción al torrente sanguíneo del 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo renal. Este SGLT2 actúa en los segmentos S1 y S2 del túbulo contorneado proximal, con baja afinidad y alta capacidad de transporte de glucosa. También encontramos un SGLT1 que actúa en el segmento S3, con alta afinidad y baja capacidad, pero este cotransportador no es diana de estos novedosos fármacos¹¹.

La reabsorción de glucosa es una de las funciones fisiológicas renales de mayor relevancia, gracias a la cual se recupera la totalidad de la glucosa filtrada, por lo que la orina queda libre de glucosa y se evita la pérdida de calorías. Los SGLT median el transporte de glucosa contra un gradiente de concentración gracias al cotransporte de sodio. La energía necesaria para este proceso es aportada por el gradiente transmembrana de sodio, que se mantiene por la actividad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, como se puede apreciar en la **Figura 5**. GLUT2 es el principal transportador pasivo de glucosa expresado en el riñón. Está presente en la membrana basolateral de las células epiteliales de los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal, presentando menor afinidad por la glucosa en comparación con los demás transportadores de tipo GLUT. La función de GLUT2 es liberar al torrente sanguíneo la glucosa reabsorbida en el túbulo proximal por los transportadores SGLT. En el segmento S3, dicha función la realiza el transportador GLUT1⁷.

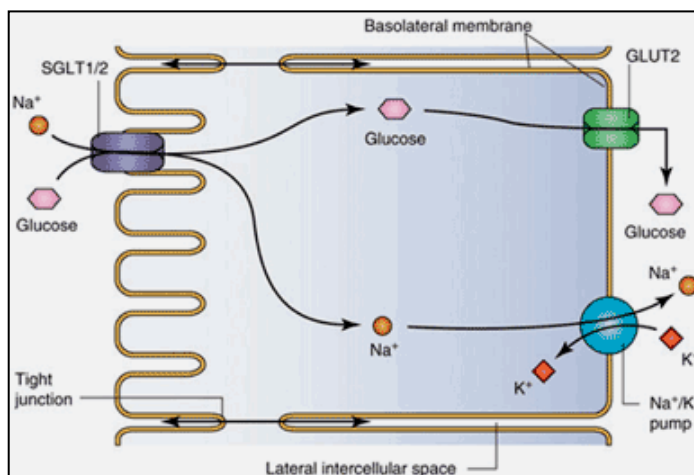


Figura 5. Reabsorción de la glucosa filtrada en el glomérulo renal a través de las células del túbulo contorneado proximal al torrente sanguíneo¹².

La cantidad de glucosa filtrada por el glomérulo se define como el producto de la concentración plasmática de glucosa y la tasa de filtrado glomerular (TFG). A medida que la concentración plasmática de glucosa aumenta, la carga de glucosa filtrada se incrementa de manera lineal. En condiciones fisiológicas con una TFG normal, toda la glucosa filtrada es reabsorbida cuando la glucemia es < 180 mg/dL (10 mmol/L). Sin embargo, cuando la glucemia excede dicha concentración, el riñón empieza a excretar glucosa en la orina. Dicha concentración es conocida como “umbral renal de glucosa”. Además, cuando la reabsorción de glucosa alcanza su máxima capacidad (T_m glucosa; T_{mG}) en el túbulo proximal aparece glucosuria. En los sujetos sanos no diabéticos, el T_m glucosa se sitúa alrededor de 375 mg/min. Cuando se supera el umbral renal de glucosa se produce una diferencia entre la reabsorción real de glucosa y la teórica, con el consiguiente aplanamiento de la curva de glucosa reabsorbida (*Splay*), como podemos observar en la **Figura 6**. En una situación de hiperglucemia sostenida, la reabsorción de glucosa contribuye al mantenimiento de dicha hiperglucemia. Varios trabajos han mostrado que en pacientes con diabetes, la T_m glucosa es más elevada que en sujetos no diabéticos⁷.

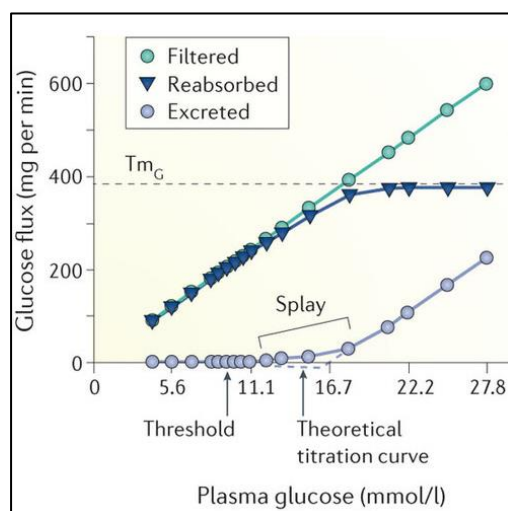


Figura 6. Manejo renal de la glucosa. La tasa de filtración de la glucosa en el glomérulo es proporcional a la concentración plasmática de glucosa. Cuando se alcanza el transporte máximo (T_{mG}) de glucosa en el túbulo aparece glucosuria¹³.

Es importante destacar que en el paciente diabético la expresión del SGLT2 está incrementada en las células del túbulo contorneado proximal. Es lógico pensar entonces que los inhibidores selectivos del SGLT2 pueden reducir los valores de glucemia aumentando la excreción de glucosa. Al aumentar la excreción de glucosa inducen un balance calórico negativo que da lugar a una reveladora pérdida de peso, lo que constituye un beneficio significativo de este nuevo tipo de ADOs. Este efecto beneficioso no es el único que ha impulsado el desarrollo de los inhibidores de SGLT2. De hecho, más importante si cabe es que su efecto terapéutico no depende de la secreción de insulina, lo que amplía la potencial indicación de estos ADOs a todos los pacientes con DM2, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad y del grado de reserva pancreática que pudiesen presentar. Precisamente por ello, se han iniciado estudios en pacientes con DM1, para valorar la seguridad y la eficacia de estos fármacos en situaciones de deficiencia absoluta de insulina. El que los pacientes mantengan una función renal suficiente (filtrado glomerular > 60 mL/min) es la única condición limitante para su utilización en la práctica clínica. Como efectos adversos destacan las infecciones genitales y urinarias, de las que hablaremos más tarde¹¹. La práctica clínica y los resultados de nuevos ensayos clínicos deben permitirnos decidir cuál es el lugar en el algoritmo terapéutico de estos nuevos fármacos glucosúricos.

La historia de este nuevo tipo de fármacos comienza paradójicamente hace muchos años. Nos tenemos que remontar a finales del siglo XIX, cuando se identificó el efecto glucosúrico de la florizina, que había sido aislada de la corteza del manzano y que también estaba contenida en otras raíces vegetales y algunos frutales. No fue hasta el año 1987 que se identificó el efecto hipoglucemiante que tenía la florizina en un modelo de hiperglucemia en ratas pancreatectomizadas. A pesar de tener una mayor afinidad por el SGLT2, esta molécula inhibe también los SGLT1, tanto los renales como los intestinales, lo que condiciona los efectos adversos de este fármaco a este nivel. Además, la florizina administrada por vía oral tiene una baja disponibilidad. Por todo ello, el desarrollo de la florizina como fármaco de aplicación en humanos se abandonó¹⁴.

Llegados a este punto, en los años 90 del siglo pasado se inició el desarrollo de diferentes moléculas basadas en la propia molécula de florizina. Las primeras moléculas desarrolladas fueron derivados de florizina, y se buscaba aumentar la selectividad por SGLT2 y disminuir los efectos adversos de ésta. Eran glucósidos, al igual que la propia florizina, que unen un anillo de glucosa mediante un enlace de oxígeno a dos anillos

fenólicos. Posteriormente se desarrollaron nuevas moléculas que unían el núcleo glucósido a los anillos fenólicos mediante un átomo de carbono (C-glucósidos), confiriendo resistencia a la acción de las glucosidasas intestinales, cuya consecuencia es la prolongación de la vida media. Son la dapagliflozina, la empagliflozina y la canagliflozina, actualmente en uso clínico o en desarrollo. El fármaco acerca del que hay más datos publicados es la dapagliflozina¹⁴. Su desarrollo permitió obtener un inhibidor selectivo, reversible y competitivo del SGLT2, 3000 veces más afín a este receptor que al SGLT1, y 32 veces más potente inhibiendo SGLT2 que la florizina. Se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración máxima en las primeras 2 horas, y con una vida media de 17 horas. La dapagliflozina presenta una biodisponibilidad en humanos cercana al 80% (concretamente 78%), se encuentra unida a proteínas en el organismo en un 97%, lo que reduce su excreción renal, y se metaboliza lentamente a través de varias enzimas del citocromo P450, siendo inactivos los productos glucurónidos resultantes¹⁵.

En términos farmacodinámicos, la dapagliflozina muestra un efecto glucosúrico en las primeras 24 horas, similar al observado después de 14 días y que se corresponde con una inhibición entre el 20-30% de la reabsorción renal de glucosa. En cuanto a su eficacia clínica, se puede medir mediante la reducción de HbA_{1c}, y se puede concluir que en pacientes diabéticos con inadecuado control glucémico la dapagliflozina a dosis de 5 o 10 mg/día en monoterapia en pacientes no tratados previamente, o como terapia de combinación añadida a metformina, glimepirida, pioglitazona e insulina reducen la HbA_{1c} entre 0,4% y 0,8%¹⁵. La pérdida de peso inducida por estos fármacos también nos da idea de su eficacia clínica. Dosis de 10 mg/día permiten obtener amplias mejoras de los valores de HbA_{1c}, que se acompañan de una reducción ponderal también significativa. La evolución de ambos parámetros (HbA_{1c} y peso) imita, de forma cuasi idéntica, a la observada previamente con exenatida 10 µg en 2 dosis diarias¹⁶. En la **Figura 7** se observan las mejorías en HbA_{1c} y en el peso corporal de la dapagliflozina en comparación a la glipizida, un ADO clásico perteneciente a la familia de las sulfonilureas.

La pérdida de peso inducida por este nuevo grupo farmacológico es fundamental, y su logro contribuye al éxito que tienen estos nuevos fármacos, y es que en pacientes con sobrepeso y obesos que son resistentes a la insulina se ha demostrado que una pérdida de peso moderada disminuye la resistencia a la insulina. Por ende, se recomienda la pérdida de peso a todos los individuos que tienen diabetes o se encuentran en riesgo de

desarrollarla, y la dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina ayudan ampliamente a lograrlo¹⁶. Lo alcanzan gracias a la pérdida calórica que supone la excreción de glucosa por la orina, que estimularía a su vez la lipólisis, reduciéndose la adiposidad visceral¹⁴.

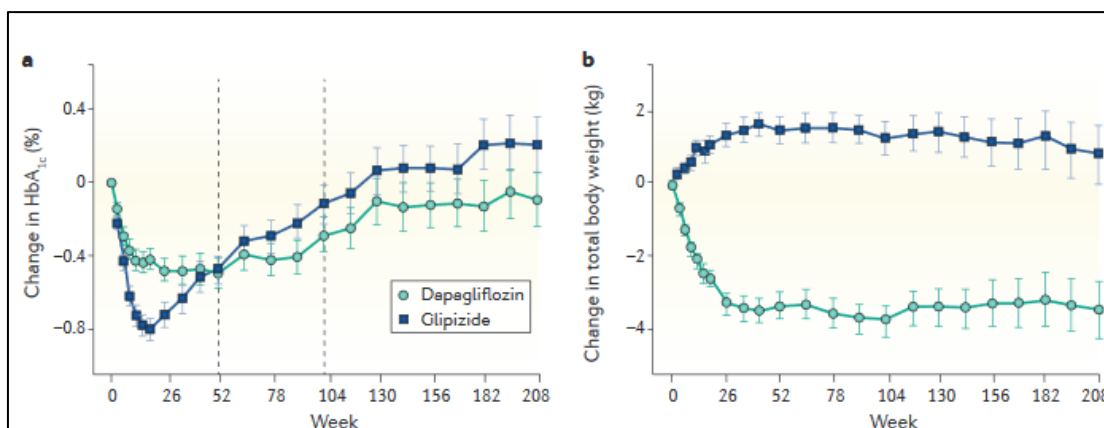


Figura 7. Cambios en el control glucémico y peso corporal¹³.

Es muy importante a su vez conocer el efecto adicional de los fármacos inhibidores de SGLT2 sobre los factores de riesgo cardiovascular que acompañan a la DM2. La diuresis osmótica y el incremento en la excreción de sodio que inducen reducen la presión arterial (PA). Este efecto puede ser relevante para cierto grupo de pacientes con riesgo de hipotensión, enfermedad cardiovascular establecida, ancianos y tratados con antihipertensivos, especialmente diuréticos del asa. Los efectos sobre la PA se mantienen en los estudios de extensión a 2 y 4 años de tratamiento¹⁵. El principal efecto adverso que se asocia al uso de estos fármacos en los ensayos es la infección del tracto genitourinario, en forma de infecciones de vía urinaria baja y de infecciones genitales. Aunque este efecto se atribuye a que la glucosuria favorece el crecimiento microbiano, es posible que se añada la propia predisposición de los pacientes con DM; el hecho de que los pacientes con glucosuria renal familiar no presenten un exceso de este tipo de infecciones iría a favor de este último argumento. Estas infecciones son más frecuentes en mujeres. Responden bien al tratamiento antibiótico y no suelen reaparecer tras los primeros meses de tratamiento. No hay evidencia de que estos fármacos produzcan nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad. Su efectividad, sin embargo, disminuye con la pérdida de función renal¹⁴.

4.3 Futuros tratamientos

El futuro de los tratamientos basados en la acción incretina va más allá de la propia utilización de moléculas similares a GLP-1 o inhibidores de DPP-4, puesto que en la actualidad se está investigando sobre la posibilidad de estimular directamente la

secreción de GLP-1 por las propias células L intestinales. En este sentido, se han abierto líneas de investigación centradas en distintos ligandos de receptores huérfanos acoplados a proteínas G, como GPR 119 y GPR 40⁸.

Por otro lado, los activadores de glucocinasa (aGK) representan una prometedora clase de fármacos para el tratamiento de la DM2. Se trata de una enzima clave que actúa como sensor de glucosa en diversos tejidos y, en particular, en las células β del páncreas. Es una enzima limitante que controla la liberación de insulina dependiente de glucosa. En el hígado regula la utilización de glucosa, la síntesis de glucógeno y la producción hepática de glucosa. La regulación de la GK es compleja, y en ella participan múltiples factores, pero su expresión se halla controlada fundamentalmente por la glucosa en el páncreas y la insulina en el hígado. Los aGK disminuyen los valores de glucemia por el efecto que tienen al mejorar la capacidad sensora de la célula β e incrementar la secreción de insulina dependiente de glucosa, a la vez que incrementan la captación hepática de glucosa y disminuyen la apoptosis de las células β , actuando en 3 de los defectos más importantes presentes en la DM2⁸.

Entre los proyectos más novedosos en la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de la DM2 podemos mencionar también a los inhibidores de la neoglucogénesis o inhibidores de la fructosa-1,6-bifosfatasa (iFBPasa). El primer compuesto MB07803 se halla en fase preclínica en humanos después de demostrar su efectividad en modelos animales. El compuesto se liga fuertemente al *locus* alostérico de unión del AMP a la FBPasa, inhibiendo la enzima, ubicada en el penúltimo paso de la ruta gluconeogénica. Además, diversas compañías farmacéuticas han puesto interés en los inhibidores de la diacilglicerol-aciltransferasa, enzima que cataliza el paso final en la síntesis de triglicéridos, tratando así la obesidad que acompaña a la diabetes. Se están buscando también insulinas de efecto superprolongado⁸. Por último, aludir a los agonistas duales de GLP-1/glucagón, fármacos dirigidos a corregir la disfunción de las células pancreáticas α y β . En estudios animales y humanos tienen efecto hipoglucemiante, junto a disminución de la ingesta y pérdida de peso⁵.

5. CONCLUSIONES

El tratamiento de la DM2 se ha centrado, en las últimas décadas, en compensar la insulinopenia y la resistencia a la insulina que caracterizan esta enfermedad tan heterogénea. Sin embargo, en los últimos diez años se han abierto nuevas líneas de investigación en el tratamiento de la DM2, cuyos estudios en fase preclínica parecen

prometedores. Los fármacos inhibidores de SGLT2 constituyen una nueva alternativa ya instaurada en el tratamiento de la DM2, pero los resultados obtenidos por los clínicos en su práctica diaria serán los que determinarán el papel que tendrá este nuevo grupo de fármacos en el tratamiento de la hiperglucemia. Como en todo nuevo grupo, aún faltan datos sobre su seguridad a largo plazo. Aún así, la protección cardiovascular y la pérdida ponderal son claves para la defensa de estos tratamientos como alternativa sólida a los ADOs clásicos. No en vano, la Asociación Americana de Endocrinólogos incluye las gliflozinas como fármacos que hay que utilizar en segundo escalón en asociación con metformina o bien como primer escalón en pacientes que no toleran la metformina¹⁶.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> Acceso el 04/05/2017
2. Katzung B. J., Trevor A. J.: Farmacología Básica y Clínica, págs. 723-732. McGraw Hill. 13ª Edición. 2015
3. Imagen tomada de Laurence L. B., Bruce A. C., Bjorn C. K.: Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Capítulo 43. McGraw Hill. 12ª Edición. 2011
4. Fuente Valerón P., De Pablos-Velasco, P. L.: Limitaciones de los fármacos dependientes de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Med. Clin. (Barc). 2013
5. Ascaso J. F.: Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. Med Clin (Barc). 2014
6. Imagen tomada de http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones_10/1009_tratamiento_farmacologico_diabetes/mecanismo_accion_sulfonilureas.jpg Acceso el 06/05/2017
7. Segura J., Ruilope L. M.: Contribución del riñón en la homeostasis de la glucosa. Med Clin (Barc). 2013
8. Puig-Domingo M., Pellitero S.: Nuevos agentes terapéuticos para la diabetes tipo 2. Med Clin (Barc). 2015
9. Imagen tomada de Saraiva F. K., Sposito C. A.: Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. Cardiovascular Diabetology. 2014
10. Imagen tomada de Sheikh A.: Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013
11. Durán García S.: Introducción. Med Clin (Barc). 2013
12. Imagen tomada de Bakris G. L., Fonseca V., Sharma K., Wright E.: Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. Kidney International. 2009
13. Imagen tomada de DeFronzo R. A., Norton L., Abdul-Ghani M.: Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Diabetes Division. 2016
14. Mauricio D.: Inhibidores SGLT2: de la corteza del manzano y la glucosuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2013
15. González Albarrán O., Ampudia-Blasco F. J.: Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2013
16. Durán García S., Durán Sanz S., Durán Sanz A.: Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad: ¿tratar la obesidad o la diabetes? Med Clin (Barc). 2013